



TITLE:

牛車腎気丸のイヌ膀胱収縮に対する作用機序の検討

AUTHOR(S):

鈴木, 孝憲; 東, 洋臣; 斎藤, 浩樹; 黒川, 公平; 大間, 千賀子; 山中, 英寿

CITATION:

鈴木, 孝憲 ...[et al]. 牛車腎気丸のイヌ膀胱収縮に対する作用機序の検討 . 泌尿器科紀要 1997, 43(4): 271-274

ISSUE DATE:

1997-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/115944>

RIGHT:

牛車腎気丸のイヌ膀胱収縮に対する作用機序の検討

群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 山中英寿教授)

鈴木 孝憲, 東 洋臣, 斎藤 浩樹

黒川 公平, 大間千賀子, 山中 英寿

EFFECTS OF GOSHA-JINKI-GAN ON URINARY
BLADDER CONTRACTION IN DOGSTakanori SUZUKI, Hiroomi HIGASHI, Kouki SAITOH, Kohei KUROKAWA,
Chikako OHMA and Hidetoshi YAMANAKA*From the Department of Urology, Gunma University School of Medicine*

The effects of Gosha-Jinki-Gan on the urinary bladder contraction in anesthetized dogs were studied to elucidate the mode of action. The bladder contraction was induced by electrical stimulation of the left distal end of the pelvic nerve under the bilateral pelvic nerve and hypogastric nerve transections, or by the infusion of acetylcholine (200 μ g) in to the abdominal aorta. The bladder contraction induced by pelvic nerve stimulation was significantly inhibited by 10 and 100 mg/kg of intravenous Gosha-Jinki-Gan administration. A similar phenomenon was observed by the administration of atropine sulfate (0.1 mg). The acetylcholine-induced contraction was significantly inhibited by administration of 100 mg/kg of Gosha-Jinki-Gan. These findings suggested that Gosha-Jinki-Gan inhibits the urinary bladder contraction induced by the stimulation of cholinergic nerve.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 271-274, 1997)

Key words : Gosha-Jinki-Gan, Bladder contraction

緒 言

牛車腎気丸は10種類の生薬より構成されている漢方薬¹⁾で、夜間頻尿、排尿困難などの症状に対して使用され、その有用性が報告されている²⁾。しかし、牛車腎気丸の作用機序については十分に解明されておらず、前回、われわれは麻酔下イヌ生体位膀胱を用いた検討で、牛車腎気丸には律動的膀胱収縮の抑制および収縮振幅の低下作用、最大膀胱容量の増加作用が見られることを報告した³⁾。牛車腎気丸が排尿反射経路のどの部位に作用点を有するかを検討するため、今回は両側の骨盤神経および下腹神経の切断下に、一側の骨盤神経の切断末梢端電気刺激およびアセチルコリン投与により誘発される膀胱収縮に対する牛車腎気丸の作用について検討したので報告する。

対 象 と 方 法

薬剤はツムラ牛車腎気丸を用いた。牛車腎気丸 10 g を蒸留水 100 ml に攪拌後、約 70°C で 1 時間加温した。その後超音波振動槽内で 15 分間、2 回処理し、3,000 回転・10 分間遠心し、上清を取り、牛車腎気丸溶液とした。この溶液の濃度を 100 mg/ml として使用した³⁾。

実験には雄または雌雑種成犬 6 頭 (8~14 kg) を用

いた。塩酸ケタミン 10 mg/kg (三共) 筋注により麻酔し、実験台にのせ、仰臥位に固定した。左前腕皮静脈にカニューレを挿入し、薬物の投与ルートとした。自発呼吸下にマスクを使用して GOF 麻酔とし、雄成犬に対してははじめに会陰瘻を作成した。腹部正中切開を行い、両側尿管を露出・切断し、膀胱側は結紮、腎側へ 4 Fr 尿管カテーテルを留置し、尿を体外に誘導した。両側下腹神経を下腸間膜動脈神経節より末梢側で切断した。つぎに骨盤神経を露出し、左側神経は結紮し神経保持に利用した。骨盤神経は神経幹よりで両側切断し、直腸枝の切断も行った。左側骨盤神経の切断末梢端を白金双極電極上に置き、電気刺激に供した。会陰瘻または外尿道口より 8 Fr バルーンカテーテルを膀胱内に留置し、圧トランスデューサー (日本光電) に接続し膀胱内圧の変化を記録した。ここで GOF 麻酔を中止し、 α -クロラロース 20 mg/kg/時 (ナカライテスク) を静注し、gallamine triethiodide 2 mg/kg (Sigma 社) で不動化し、気管カニューレを挿管後人工呼吸管理下で以下の検討を行った。ガラミンは適時追加投与した。

骨盤神経の切断末梢端刺激による膀胱収縮に対する作用 : 電気刺激は電気刺激装置 (SEN-3301, 日本光電) およびアイソレーター (SS-202J, 日本光電) を用い、矩形波刺激 (10 V/10 Hz/0.5 msec)⁴⁾ で 10 秒

間刺激し、刺激は10分間隔で施行した。膀胱には生食を50~100 ml 注入し、圧の上昇が最も良い容量で行った。白金双極電極周囲には流動パラフィンを満たし、臓器の乾燥を予防するとともに刺激電圧の変動を予防した。膀胱収縮が安定した後に、蒸留水 5 ml、牛車腎気丸 10 mg/kg、100 mg/kg、硫酸アトロピン 0.1 mg を順に電気刺激3分前に静脈内投与した。薬剤投与後の電気刺激による膀胱収縮圧の変化について検討した。

アセチルコリンにより誘発される膀胱収縮に対する作用：6頭について実験を行った。右鼠径部で大腿動脈を露出し、血管カテーテルを挿入、先端を腹部大動脈部位まで留置し固定した。上記と同様の神経切断の状態で、電気刺激、塩化アセチルコリン 200 μ g (第一製薬) 動注を順に行い、膀胱収縮を観察した。この操作を繰り返し膀胱収縮が安定した後、10分後に牛車腎気丸 100 mg/kg を静注、3分後に電気刺激、アセチルコリン 200 μ g 動注を順に行った。牛車腎気丸投与前後におけるアセチルコリンに誘発される膀胱収縮圧の変化について検討した。なお、動脈圧測定では蒸留水、牛車腎気丸 10 mg/kg 投与では血圧に変動なく、牛車腎気丸 100 mg/kg 投与では直後より血圧低下が見られ、3分後に前値に回復していた。

実験結果の有意差の検定は paired *t*-test を用い、 $p < 0.05$ を有意と判定した。

結 果

1. 骨盤神経の切断末梢端刺激による膀胱収縮に対する作用

左側骨盤神経の切断末梢端の電気刺激によって、すべての例で明らかな膀胱収縮が観察され、膀胱収縮圧は 39.8 ± 11.5 cmH₂O であった。蒸留水投与では膀胱収縮圧に変化は見られず、牛車腎気丸 10 mg/kg 投与後には収縮圧は平均 36.1 cmH₂O となり、対照との比で見ると有意に抑制されていた。牛車腎気丸 100 mg/kg およびアトロピン投与ではさらに膀胱収縮が抑制され、対照に比較し有意であった。牛車腎気丸 10 mg/kg と 100 mg/kg 投与の間では膀胱収縮圧に有意な差が観察され、容量依存性が示された (Fig. 1, Table 1)。

2. アセチルコリンによる膀胱収縮に対する作用

アセチルコリン 200 μ g を動注すると、膀胱収縮が誘発された。膀胱収縮圧は 18.8 ± 10.5 cmH₂O で、電気刺激による収縮より低値であった (Fig. 2)。牛車腎気丸 100 mg/kg 投与後では、前記と同様に電気刺激による膀胱収縮圧は減少し、アセチルコリンによる膀胱収縮圧は 14.6 ± 9.3 cmH₂O で牛車腎気丸投与前のアセチルコリンによる膀胱収縮圧との間に有意差は見られなかった。しかし牛車腎気丸投与前後の膀胱収縮圧の比では投与後 0.76 ± 0.21 で有意にアセチルコ

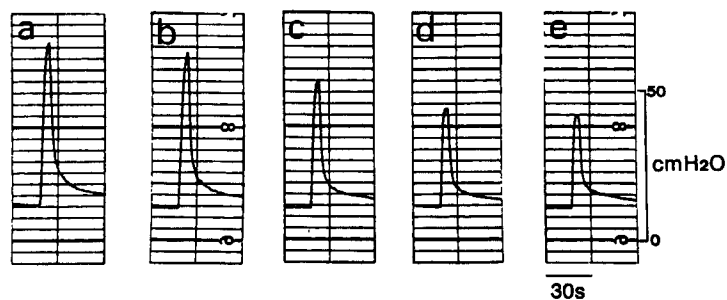


Fig. 1. Changes of the intravesical pressure on the bladder contraction induced by pelvic nerve stimulation. a; control, b; 5 ml of vehicle, c; 10 mg/kg of Goshajinki-Gan, d; 100 mg/kg of Goshajinki-Gan, e; 0.1 mg of atropine sulfate. Bar indicates 30 seconds.

Table 1. Effects of Goshajinki-Gan on the bladder contraction by pelvic nerve stimulation in anesthetized dogs

Drug	Dose	Bladder contraction		N
		Pressure (cmH ₂ O)	Ratio to control	
Control		39.8 ± 11.5	1	6
Vehicle	5 ml	40.0 ± 11.7	1.01 ± 0.05	6
Goshajinki-Gan	10 mg/kg	36.1 ± 10.6	$0.91 \pm 0.08^*$	6
	100 mg/kg	$29.4 \pm 11.6^*$	$0.73 \pm 0.17^*$	6
Atropine	0.1 mg	$28.4 \pm 12.4^*$	$0.70 \pm 0.21^*$	6

N: number of dogs tested. Each value indicates the mean \pm S.D.

*: significant difference from the control ($p < 0.05$).

Table 2. Effects of Gosha-Jinki-Gan on the bladder contraction induced by acetylcholine chloride in anesthetized dogs

Gosha-Jinki-Gan administration	Bladder contraction		N
	Pressure (cmH ₂ O)	Ratio to before	
before	18.8 ± 10.5	1	6
after	14.6 ± 9.3	0.76 ± 0.21*	6

N: number of dogs tested. Each value indicates the mean ± S.D.

*: significant difference from before the administration ($p < 0.05$).

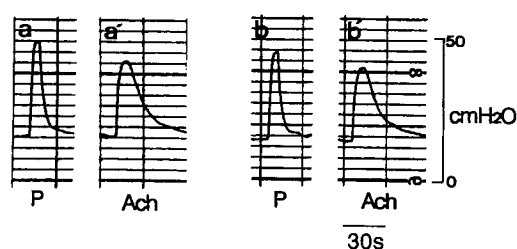


Fig. 2. Changes of the intravesical pressure on the bladder contraction induced by pelvic nerve stimulation (P) and acetylcholine administration (Ach). a and a'; before Gosha-Jinki-Gan administration, b and b'; after Gosha-Jinki-Gan administration. Bar indicates 30 seconds.

リンによる膀胱収縮圧が抑制されていた (Table 2).

考 察

骨盤神経の切断末梢端を電気刺激すると膀胱収縮が観察された。本実験方法では下腹神経、骨盤神経が切断されているので、これらの神経を介する反射の影響はないものと考えられる。また、麻酔に使用した α -クロラロースは中枢抑制作用による排尿抑制作用が報告されており⁴⁾、麻酔薬による影響も少ないものと思われる。骨盤神経刺激による膀胱の収縮は節後神経末端から放出されたアセチルコリンがコリン受容体に作用するのが主体であると考えられている⁵⁾。今回の検討でも抗コリン剤であるアトロピンを投与すると膀胱収縮は有意に抑制された。また、副交感神経刺激により誘発される膀胱収縮をアトロピンで完全に抑制されないことは以前より知られており、副交感神経節後線維からの非コリン性伝達物質の放出が考えられている^{5,6)}。

骨盤神経の切断末梢端電気刺激に対する薬剤の作用は flavoxate および verapamil のような平滑筋直接作用もしくはカルシウム拮抗作用を有する薬剤、アトロピンや propantheline のような抗コリン薬では、ともに膀胱の収縮圧抑制が見られる^{4,5)}。thiopental のような排尿反射中枢に作用点を有する薬剤では収縮圧に変化は観察されない⁴⁾。今回の観察では、牛車腎気丸投与により電気刺激による膀胱収縮が有意に抑制されたことより、牛車腎気丸の作用点の一つは骨盤神経遠

心路末梢側であることが推察された。

副交感神経の主要な神経伝達物質であるアセチルコリンを投与すると膀胱は収縮し、内圧は上昇する^{7,8)}。今回の実験でもアセチルコリン投与で膀胱収縮が誘導された。牛車腎気丸 100 mg/kg 投与後にアセチルコリンで膀胱を収縮させると、収縮圧は24%減少し有意に抑制されていた。牛車腎気丸の成分の一つである桂皮に含まれる cinnamic aldehyde にはモルモットの摘出腸管のアセチルコリンによる収縮を抑制する作用があることが報告されている¹⁾。以上の結果より牛車腎気丸の作用はコリン作動性刺激による膀胱収縮の抑制であると思われる。

今回、実験に使用した牛車腎気丸の投与量は 50 kg に換算すると、0.5~5 g に相当する。従って、臨床で使用された場合、効果を現す投与量であると考えられた。

結 語

1. 牛車腎気丸の膀胱に対する作用について、骨盤神経の切断末梢端の電気刺激による膀胱収縮およびアセチルコリンに誘発される膀胱収縮法を用いて検討した。
2. 牛車腎気丸は骨盤神経の切断末梢端の電気刺激による膀胱収縮を有意に抑制した。
3. 牛車腎気丸はアセチルコリンに誘導される膀胱収縮を有意に抑制した。
4. これらの結果より、牛車腎気丸の作用の一つはコリン作動性刺激による膀胱収縮の抑制であると思われる。

文 献

- 1) 生薬ハンドブック 山田光胤, 丁 宗鉄編. 協和企画, 東京, 1985
- 2) 鈴木孝憲, 黒川公平, 山中英寿: 高齢者夜間頻尿に対する牛車腎気丸の効果, 第6回日本漢方治療シンポジウム講演内容集. 大塚恭男, 原 桃介, 菊谷豊彦, ほか編. pp. 10-16, メディカルトリビューン, 東京, 1993
- 3) 鈴木孝憲, 黒川公平, 鈴木和浩, ほか: イヌ生体位膀胱機能に対する牛車腎気丸の作用. 泌尿紀要 42: 951-955, 1996
- 4) 金子 茂, 北里健二, 山崎泰英, ほか: 頻尿改善

- 剤 Propiverine hydrochloride のイヌ排尿運動抑制作用の機作の検討. 日薬理誌 **94** : 151-157, 1989
- 5) Creed KE and Tulloch AGS: The effects of pelvic nerve stimulation and some drugs on the urethra and bladder of the dog. Br J Urol **50** : 398-405, 1978
- 6) 土田正義 : 排尿の神経支配. 日泌尿会誌 **80** : 1257-1277, 1989
- 7) 豊嶋 穆, 小野寺禎良, 吉永雅一, ほか : 生体位ラット膀胱内圧へ及ぼす自律神経系を中心とした薬物と加齢の影響. 日薬理誌 **96** : 103-115, 1990
- 8) Creed KE and Telloch AGS: The action of imipramine on the lower urinary tract of the dog. Br J Urol **54** : 5-10, 1982
- (Received on October 18, 1996)
(Accepted on January 22, 1997)